AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL
VORSTEHER: PROFESSOR R. STAEHELIN

ÜBER EXTRARENAL BEDINGTE HARNSTOFFRETENTION

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

GUIDO JUNG

VON NIEDERHELFENSWIL

SONDERDRUCK AUS DER
„ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE MEDIZIN", BD. 118, H. 5/6

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1931

Von der med. Fakultät Basel
genehmigt im Auftrag von
Herrn Prof. Staehelin
Tag der Promotion: 19. Dez. 1931.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0111

Man ist berechtigt, bei Erkrankungen der Nieren in der Höhe de Harnstoffkonzentration des Blutes einen Gradmesser für die Organ insuffizienz zu sehen. Es ist aber nicht zulässig, umgekehrt für jed erhöhte Blutharnstoffzahl eine renale Ursache zu postulieren. Ha sich doch gezeigt, daß das Symptomenbild der „Urämie", soweit e chemisch durch vermehrten Reststickstoff bzw. Harnstoffgeha charakterisiert ist, auch bei intakten Nieren vorkommt. Es ist da Verdienst des Straßburger Klinikers *Léon Blum* und seiner Mitarbeite (*Grabar, Thiers, van Gaulaert, Weil, Delaville, Weiner, Broun*[1–18] erstmals auf diese Tatsache hingewiesen zu haben. Ausgehend vo Untersuchungen über die Chlorverteilung im Organismus bei uräm schem Koma[2, 3, 4] fanden die Autoren auch bei Koma des Zucke kranken[1, 6] Störungen im Chlorhaushalt, allerdings entgegengesetzte Art, ein Absinken des Blutchlorspiegels unter normale Werte (Chlor penie) verbunden mit einer Harnstoffvermehrung. 1928 ist dersel Symptomenkomplex, verursacht durch eine akute Enteritis, von *Blu* beschrieben worden[14]; mit Kochsalzzufuhr konnte hier eine Blu harnstoffkonzentration von 224 mg% innerhalb weniger Tage z Norm gesenkt werden. In mehreren, kurz darauf folgenden Publik tionen wurden diesem Einzelfall in großer Anzahl analoge Krankheit bilder beigefügt. Das Gemeinsame ist überall, daß sich ohne nennen werte Nierenbeteiligung eine Harnstoffretention entwickelt. Die au lösende Ursache kann verschieden sein: anhaltendes Erbrechen, pr fuse Durchfälle, Diabetes-Acidosis, Ödembildung usw., immer ab muß es nach *Blum* zu einer Kochsalzverarmung des Organismu meßbar am niedrigen Blutchloridspiegel, kommen. Tritt singulär n ein Verlust an Chlorid auf, während die Natriummenge unveränd bleibt (z. B. nach Erbrechen), so ändert sich das Symptomenbi gegenüber der Kochsalzverarmung wenig, einzig im Ansteigen der Alka reserve (Alkalose) gibt sich die Verschiebung zu erkennen[9]. Die Fä sind als Azotémies par manque de sel zusammenzufassen. Die Ric

tigkeit des Kausalzusammenhanges ist mit der erfolgreichen Therapie bewiesen. Rechtzeitig verabreichte Kochsalzlösung hat regelmäßig lebensrettend gewirkt. Die Arbeiten von *Blum* usw. sind hier hinsichtlich Symptomatologie, Diagnose und Therapie grundlegend geworden[15, 17, 18]. Auch bei Nephritikern können sich nach *Blum*[8, 10, 11, 13] bei salzfreier Ernährung gegebenenfalls chloropenische Zustände ausbilden; eine echte Urämie wird dann verstärkt oder überhaupt nur vorgetäuscht. Die Kenntnis der Chlorwerte im Blut ist auch hier von Wichtigkeit*.

Während in der Folgezeit auch andere französische Autoren (*Gosset, Binet, Petit-Dutaillis*[19], *Dupont*[20], *Rathery* und *Rudolf*[21], *Lemierre, Deschamps* und *Bernard*[22], *Savy*[23]) sich eingehend mit der Frage dieser extrarenalen Azotämie befaßt haben, findet man in der deutschen Literatur hierüber nur spärliche Angaben. Allerdings ist das Vorkommen in Einzelfällen längst bekannt, so nach Diarrhöen bei Typhus abdominalis (vgl. *Schottmüller*[24]) und bei Cholera asiatica (vgl. *Elias-Doerr*[25]). Aber noch 1929 wurde das Vorkommen von Harnstoffretention ohne wesentlichen Nierenbefund kasuistisch als Unikum veröffentlicht (*Klein* und *Nonnenbruch*[26], *Oertel*[27]). Doch läßt sich zumal der von *Oertel* mitgeteilte Fall, ein Kranker mit Cholera nostras und latentem Diabetes, bei dem nach Erbrechen und profusen Diarrhöen die Reststickstoffquote auf 187,6 mg% angestiegen war, zwanglos unter die *Blum*schen Chlormangelurämien einordnen. Auch *Buschke*[28] teilt einen „Fall tödlicher Urämie ohne Harn- oder Nierenbefund" mit, den er sich, „solange nicht ein größeres kasuistisches Material vorliegt", nicht erklären kann. Erst *Paul Meyer*[29] diskutiert seine 2 Fälle von „Urämie" infolge heftigen Erbrechens mit den Ergebnissen der *Blum*schen Schule; er kann sich zwar mit der von *Blum* gegebenen Deutung nicht voll befriedigt erklären, findet aber gleichwohl in der Kochsalzverabreichung die Therapie der Wahl. Berücksichtigt man außerdem weitere einzelkasuistische Mitteilungen (*Gollwitzer-Meier*[30], *Steinitz*[31], *Frey*[32] und neuestens *Borst*[33]), so gewinnt man leicht den Eindruck, es handle sich hier noch um ausnehmend seltene Fälle, von denen jeder einzelne publikationsfähig ist.

In der Basler Medizinischen Klinik sind in letzter Zeit mehrere Patienten mit extrarenal bedingter Stickstoffvermehrung diagnostiziert und behandelt worden. An Hand der Journale der letzten 12 Jahre wurde unternommen, nachträglich klare Fälle von Azotämie ohne Nierenbeteiligung herauszusuchen. Eine Harnstoffvermehrung wurde erst dann angenommen, wenn die bei eiweißreicher Diät mögliche Höchstzahl (nach *Constam*[34] 80 mg%) überschritten war. Autopsie-

* In vorliegender Arbeit sind der Übersichtlichkeit wegen alle renal-extrarenalen Kombinationsformen der Azotämie nicht mitberücksichtigt worden.

befund bzw. Heilungsverlauf mußten jedesmal für das Unversehrtsein des Nierenparenchyms Beleg bieten. So konnte die nennenswerte Zahl von 46 chloropenischen Urämien gesammelt werden. Die Veröffentlichung dieses Materials bildet den Zweck nachfolgender Arbeit.

In der bestimmten Annahme, diesen Stickstoffretentionen sei regelmäßig eine Kochsalz- bzw. Chlorverarmung vorausgegangen, ist jedesmal auch die Art des Halogenverlustes zu erklären versucht worden. Als Tab. 1 sind die Fälle hiernach geordnet. In Magen-Darm-Störungen (Erbrechen und Durchfall) einerseits und Pankreasschädigung (Diabetes mellitus und exkretorische Störungen) andererseits ist mehrheitlich die Erklärung gefunden. Nur 3mal sind ausgedehnte Ödeme einzige Veranlassung. 9mal konnte eine ausreichende Erklärung nicht gegeben werden.

Tabelle 1.

Ursache der Kochsalzverarmung	Anzahl der Fälle
Erbrechen	12
Durchfälle	6
Brechdurchfall	2
Ödeme	3
Diabetes mellitus	7
Exkretorische Pankreasstörungen	7
Unklar	9
Total	46

A. Harnstoffretention durch profuses Erbrechen.

Ein Großteil der Beobachtungen läßt sich hier unterordnen.

Fall 1. 78jähr. Frau. Erkrankte angeblich an Influenza mit Magenstörung. Während 3 Wochen mehrmals Erbrechen. Nahrungsaufnahme minimal. Wird moribund ins Spital gebracht. Harnstoff 110 mg%. Autopsie: Stenosierendes Pyloruscarcinom. Nieren intakt (1919. 535).

Fall 2. 72jähr. Frau. Wurde wegen Ulcus duodeni behandelt. Mußte zu Beginn der Kur häufig erbrechen. Der Harnstoffgehalt im Blut betrug um diese Zeit 87 mg%. Im Magensaft nach Probefrühstück freie HCl 56, Gesamtacidität 80, nach Probemahlzeit 63 bzw. 120. Urin: Kochprobe opal, sonst Nierenbefund normal (1929. 763).

Fall 3. 50jähr. Frau. Wurde wegen Uteruscarcinom ins Spital eingeliefert. Nach andauerndem Erbrechen während 10 Tagen stieg die Harnstoffkonzentration im Blut auf 210 mg%. Blutdruck 135 mm Hg. Eine wesentliche Nierenbeteiligung ließ sich ausschließen (1920. Fr.).

Fall 4. 39jähr. Frau. Influenzapneumonie. Mußte während 2 Tagen andauernd erbrechen. Harnstoff 81 mg%. Urinbefund ganz normal, erholte sich rasch. (1920. 387).

Fall 5. 42jähr. Mann. Hatte vor einigen Monaten eine Schädelfraktur erlitten. Kommt neuerdings ins Spital, weil er andauernd erbrechen müsse. Blutharnstoff am Eintrittstag 145 mg%. Wird als Encephalitis lethargica behandelt. Nausea ver-

schwindet. Harnstoffwert fällt auf 90 mg% und ist beim Austritt bei 50 mg% normal (1929. 206).

Fall 6—8. Betrifft sämtlich Patienten mit dekompensiertem Herzfehler und häufigem Erbrechen. Die Harnstoffwerte betrugen 90 bzw. 93 bzw. 110 mg%. Die Sektionen konnten in keinem Fall andere Nierenveränderungen feststellen als Stauung (1921. 650; 1926. 155; 1920. 846).

Fall 9. 72jähr. Mann. Atrophische Lebercirrhose mit Ascites (etwa 10 l). Nach häufigem Erbrechen war die Harnstoffkonzentration auf 107, später auf 123 mg% gestiegen. Bei der Sektion war das Nierenparenchym unverändert (1920. 199).

Fall 10. 18jähr. Mann. Kommt bewußtlos, mit Krämpfen ins Spital. Hat seit 3 Tagen alles erbrochen. Zustand verschlimmert sich rasch. Harnstoff 90 mg%. Urin: Kochprobe opal, Gallenfarbstoffprobe positiv. Im Sediment Tyrosinkrystalle. Sektionsbefund: akute gelbe Leberatrophie. Stauung der Nieren (1920. 1210).

Fall 11. 49jähr. Mann. Leidet seit 1 Monat an täglichem Erbrechen, besonders stark an den Tagen vor Spitaleintritt. Wird als Schwerkranker etwas somnolent eingeliefert. Urin: Spur Eiweiß, im Sediment nur einige Leukocyten und Epithelzellen. Blutdruck um 130 mm Hg. Im Nüchternmageninhalt freie HCl 18, Gesamtacidität 27. Nahrungsreste vom Vortage. Der Ausfall der Wohlgemuthschen Diastaseprobe im Urin spricht für Pankreasstörung. Auf Kochsalztropfeinläufe bessert sich der Zustand rasch. Das Erbrechen sistiert. Pat. fängt wieder an zu essen. Harnstoffwert sinkt auf 39 mg%. Die Wahrscheinlichkeit einer Pylorusstenose als Grundleiden bleibt aber bestehen. Pat. wird auf der Chirurgischen Klinik operiert. Befund: faustgroßer, derber, etwas beweglicher Tumor zwischen Nabel und Symphyse, stellt einen Gasabsceß dar zwischen dem Mesenterium in der Gegend der untersten Jejunalschlingen ausgehend vom Blinddarm. 1 Monat später geheilt entlassen. Harnstoff im Blut 36 mg% (1930. 307).

Profuses Erbrechen, welcher Ursache es auch sein möge, führt zur Chlorverarmung des Körpers, die ihrerseits eine Zunahme der Harnstoffkonzentration bedingt. Hyperacidität (vgl. Fall 2) wirkt begünstigend. Daß vorwiegend die Chloridkomponente verloren geht, zeigt sich im Ansteigen des Wertes für Alkalireserve (Alkalose[9]).

Die Chloridverluste sind in dieser Gruppe besonders ausgiebige und führen besonders rasch zu Stickstoffretention. Dies ist nicht erstaunlich, wenn man bedenkt, welch erheblichen Anteil die Magensaftsekretion am Gesamtchlorstoffwechsel nimmt. Nach *Rosenmann*[35] können bei einem Hund mit Pawlow-Fistel innerhalb 1 Stunde 5% des gesamten Körpervorrates an Chlor erscheinen, und nach *Lambling*[36] zirkuliert täglich mehr als $^2/_3$ des gesamten blutgelösten Chlors durch den Magensaft. Von der Nahrungszufuhr besteht weitgehende Unabhängigkeit. Kochsalzentziehung und Kochsalzzufuhr beeinflussen die Magensaftsekretion wenig (*Jäkle*[37]). Normalerweise verfügt der Körper über eine leicht bewegliche Reserve von Chlor (nach *Magnus-Levy* etwa 15—20 g), mit der er durch „innere Zirkulation" (*Klinke*[38]) die Magensekretion bewerkstelligt. Werden die ausgeschiedenen Chloride an der normalen Rückresorption gehindert, so treten bald Störungen auf. Die Verluste können sich um so stärker auswirken, je weniger

die Chloridsekretion von der Höhe des Blutspiegels beeinflußt wird. Normalerweise bestehen nach *Ferges*[39] hier keine festen Beziehungen. Auch ist die Behauptung *Rosenmanns*[35], wonach die Chlorsekretion bei Verlust von mehr als 20% des disponiblen Halogens versiegt, in Frage zu stellen. Neuere Versuche von *Lim* und *Ni*[40] konnten dartun, daß trotz großen Chlorverlusten (bis 49% des Gesamtchlors) beim Tier Magensalzsäure weiter sezerniert wird. Demnach besteht eine weitgehende Unabhängigkeit beider Faktoren voneinander. Die Ergebnisse der Magensaftuntersuchungen bei Fall 11 und 12 (s. unten) sprechen im gleichen Sinne.

Die tierexperimentellen Grundlagen für die Beziehung Chlorverluste durch Erbrechen, Abnahme des Blutchlorgehaltes und Anstieg des Harnstoffes sind von *White*[41] am Hund geliefert worden. *Bilbao*[42] erreicht beim Kaninchen mit Diuretin und kochsalzarmer Ernährung starke Chlorverarmung des Blutes, entsprechend nahm der Harnstoff zu. *Felty* und *Murray*[43] konnten durch Pylorusverschluß an Hunden Tetanie mit Erhöhung der Alkalireserve und Senkung der Blutchloride erzeugen. *Haden* und *Orr*[44] beobachten nach Duodenumabbindung eine Abnahme der Blutchloride mit Tod nach etwa 4 Tagen unter Erscheinungen der Toxämie und Anstieg des Reststickstoffes im Blute. Hier war überall analog wie beim Erbrechen das Chlor der normalen Rückresorption entzogen worden.

In sämtlichen oben mitgeteilten Fällen ist der Blutharnstoffwert pathologisch gesteigert. Die Ureakonzentration in Fall 10 muß als besonders hoch gewertet werden, da doch bekannt ist, daß sub finem bei schweren Leberleiden die Harnstoffproduktion darniederliegt (*Loeffler*[45]). Fall 9 stellt möglicherweise eine Kombinationsform dar, da neben dem Erbrechen auch der Salzverlust im Ascites mit zu berücksichtigen ist. Allgemeine Intoxikationserscheinungen waren angedeutet in Fall 11, besonders ausgeprägt aber in Fall 12, der aus verschiedenen Gründen verdient, eingehender besprochen zu werden.

Fall 12. 43jähr. Mann. Sucht 3mal hintereinander ärztliche Hilfe auf. Der Verlauf seiner Krankheit läßt sich am besten aus Tab. 2 ersehen. 3mal entwickelt sich das Bild schwerster „urämischer" Vergiftung: Tremor, ammoniakalischer Mundgeruch, Unruhe, später Somnolenz und Koma, daneben Tetaniesymptome: tonische Krämpfe, Geburtshelferstellung der Hände, Trismus, positives Trousseau- und Chvostek-Phänomen. Blutcalciumwert 10,1, später 11,4 mg%. Diastaseprobe im Serum nach *Wohlgemuth:* deutliche Pankreasschädigung. Im Erbrochenen freie HCl 8, Gesamtacidität 32. 2mal kann Pat. nach kurzdauernder Behandlung (Kochsalzinfusionen) geheilt entlassen werden. Beim 3. Mal ist der Zustand nicht mehr günstig zu beeinflussen. Die kurz ante exitum angeordnete Röntgenaufnahme des Magens deckt die eigentliche Ursache des Leidens auf, was dann die Autopsie bestätigt: hochgradige Gastrektasie (röntgenologisch stark erweiterter Magen mit hoher Sekretschicht) bei fünffrankenstückgroßem altem Ulcus duodeni (röntgenologisch großer Bariumrest im Antrum auf dem 32-Stunden-Bild). Schwerste Cirrhose

des Pankreaskopfes. Nieren: Stauung, Fäulnis. Die von *Borst*[33] als charakteristisch angegebenen Kalkablagerungen in den Tubulis wurden bei der mikroskopischen Untersuchung vermißt (klinisch: Albuminurie, vereinzelte granulierte Zylinder) (1930. 610).

Tabelle 2.

Datum	Harnstoff im Blut mg%	Bemerkungen
15. V.	144	nach mehrtägigem starkem Erbrechen.
16. V.	182	tetanische Krämpfe, erbricht alles. Kochsalzeinläufe bleiben unresorbiert.
19. V.	93	seit 2 Tagen rectale Chlornatriumzufuhr möglich.
22. V.	49	seit 20. V. wieder Normalkost. Wohlbefinden.
13. VI.	70	seit 3 Tagen neuerdings Erbrechen.
23. VI.	39	auf Kochsalzklystiere und Normalkost rasche Wiederherstellung.
24. VII.	110	seit etwa 10 Tagen wieder täglich reichliches Erbrechen.
26. VII.		tetanische Krämpfe, Koma. Weder orale noch rectale Flüssigkeitszufuhr möglich. Exitus.

Gastrektasie, Hypersekretion und Pförtnerstenose haben hier zusammen die schwersten Symptome von Chloridverarmung (Tetanie) hervorgerufen (vgl. *Meyer-Bisch*[46], *Lichtwitz*[47]). Der mitgeteilte Fall ist auch darum wichtig, weil hier eine „Magentetanie" ursächlich klargestellt ist. Er läßt sich in Parallele setzen zu den von *Gollwitzer-Meier*[30], *Rathery*[21] und *Steinitz*[31] publizierten Fällen. Da *Katsch*[48] betont, daß andauerndes Erbrechen merkwürdig leicht dann zu Tetaniesymptomen führt, wenn endokrine Störungen vorliegen, kann auch im erwähnten Fall in der schweren Pankreascirrhose ein solch begünstigendes Moment gesehen werden.

B. Harnstoffretention nach Durchfällen.

Normalerweise gehen mit dem Kot nur ganz geringe Mengen Kochsalz ab, durchschnittlich 0,1—0,2 g pro die (*Javal*[49]). Das zeigt, wie ökonomisch der gesunde Organismus seine abgesonderten salzsäurehaltigen Sekrete rückresorbiert. Auch bei überreichlicher Kochsalznahrung erhöht sich die Quote nur insofern, als große NaCl-Mengen laxierend wirken und die Stuhlportionen vergrößern. Beim Nephritiker ist die durchschnittliche Chlornatriumausscheidung etwas größer (0,2—0,6 g) (*Javal*[50]); sie steigert sich aber aufs Vielfache (bis 5 g), wenn bei dieser Erkrankung Durchfälle auftreten. Dann dürfen diese Werte beim Aufstellen einer Kochsalzbilanz nicht mehr unberücksichtigt bleiben. Dieser starke Anstieg der Tageskochsalzmenge, die im Stuhl abgeht, ist allgemein für Diarrhöen charakteristisch (*Grigeaut* und *Richet*[51]). Es müssen aber solche Darmstörungen mit Heftigkeit während einiger Zeit persistiert und auch die Nahrungsaufnahme

in Mitleidenschaft gezogen haben, sollen sie Ursache werden für Harnstoffretention, wie sie von *Blum* beschrieben wird.

Fall 13. 53jähr. Mann. Enteritis acuta. Leidet seit 8 Tagen an heftigem Durchfall mit täglich 4—5 Entleerungen eines dünnen, erbsenbreiartigen Stuhles. Appetit liegt darnieder. Körpergewicht fällt. 101 mg% Harnstoff im Blut. Urin: leichte Albuminurie, granulierte Zylinder. Die rasche Gesundung durch zweckmäßige Behandlung zeigt, daß eine schwerwiegende Nierenbeteiligung auszuschließen war (1927. 230).

Fall 14. 25jähr. Mann. Erkrankte eine Woche vor Spitaleintritt an Typhus abdominalis mit starken Diarrhöen, die auch während der 6tägigen Hospitalisierung unverändert andauerten. Harnstoff 148 mg%, stieg später auf 237 mg%. Nierenbefund vollkommen negativ. Die Autopsie bestätigte die Diagnose (1918. 1335).

Fall 15. 69jähr. Frau. Bekam am Tage vor Spitaleinlieferung plötzlich heftige Durchfälle mit etwa 60 Stuhlentleerungen. Urinbefund negativ. Kein erhöhter Blutdruck. Normaler Wasserversuch. Harnstoff beim Eintritt 138 mg%, sank mit dem Verschwinden der Symptome auf 47 mg%. Konnte geheilt entlassen werden (1930. 953).

Fall 16. 35jähr. Mann. Erkrankte vor etwa 20 Tagen unter typhusähnlichen Erscheinungen mit häufigen, dünnflüssigen Defäkationen. Blutharnstoff steigt auf 102 mg% (Alkalireserve 50,2 Vol.-%), beträgt aber nach einigen durchfallfreien Tagen nur mehr 44 mg%, um kurz vor dem Tod nochmals auf 73 mg% anzusteigen. Erbrechen. Urin: Kochprobe opal, kein Sedimentbefund. Diastaseprobe im Serum positiv. Autopsiebefund: Polyserositis tbc. Stauung der Nieren (1931).

Fall 17. 56jähr. Frau. Erkrankt auf der Reise an bacillärer Dysenterie (*Flexner*) mit andauernd heftigen Durchfällen. Harnstoff 230 mg%. Urin: mäßige Albuminurie, einzelne granulierte Zylinder. Blutdruck 115 mg Hg. Laut Autopsiebericht konnte neben dem Grundleiden eine schwere Nephrose festgestellt werden; eine Urämie ließ sich aber damit nicht erklären (1929. 254a).

Fall 18. 32jähr. Mann. Enteritis Gaertner. Krankheitsverlauf ist in Tab. 3 übersichtlich gemacht.

Tabelle 3.

Datum	Blut		Bemerkungen
	Harnstoff mg%	Alkalireserve Vol.-%	
7. I.	257	63,4	seit 2. I. Durchfälle (Urin: Kochprobe opal, granulierte Zylinder.) Salzfreie Kost.
9. I.	334	67,1	vom 7. bis 9. I. täglich mehrmals Erbrechen.
12. I.	206	86,1	ab 12. I. Stuhlgang normal.
17. I.	73	64,1	seit 13. I. wieder salzhaltige Speisen.
5. II.	33	70,5	geheilt.

Hier ist regelmäßig mit dem Blutharnstoff auch die Alkalireserve bestimmt worden. Da nicht wie beim Erbrechen einzig das Chlorid in Verlust geht, fehlt die Alkalose. Sie tritt einmal vorübergehend in Erscheinung, als einige Tage lang Erbrechen aufgetreten war. Sonst aber drückt sich der gleichmäßige Verlust an Chlor und Natrium in normalen Alkalireservewerten aus (1931).

C. Harnstoffretention bei Brechdurchfall.

Wenn Erbrechen und Diarrhöen gleichzeitig auftreten, sind die Bedingungen gegeben zum Auftreten von Harnstoffretention und allgemeinen Intoxikationserscheinungen innerhalb kürzester Zeit. Die folgenden 2 Fälle seien hierfür Beispiele.

Fall 19. 37jähr. Mann. Vergiftet sich durch Genuß von Eierschwämmen. Heftiges Erbrechen und Durchfälle. Tritt 2 Tage später ins Spital ein. Harnstoffwerte im Blut 140 mg%, 15,4 mg% Harnsäure*. Urin: Kochprobe opal, vereinzelte granulierte Zylinder. Pat. erholt sich rasch wieder und kann geheilt entlassen werden (1925. 790).

Fall 20. 40jähr. Frau. Erkrankt mit Erbrechen und Durchfällen, wahrscheinlich Folgen einer Fleischvergiftung. 2 Tage später ist der Harnstoff auf 143 mg% gestiegen. Im Urin finden sich bei leichter Albuminurie ziemlich viel granulierte Zylinder. Zustand bessert sich rasch; die Entlassung erfolgt nach wenigen Tagen mit einem Harnstoffwert von 30 mg% (1926. 316).

D. Harnstoffretention nach Ödemen.

Sehr zahlreich sind hierfür die Beispiele nicht, meist sind auch andere kochsalzverarmend wirkende Momente (so in Fall 21 Erbrechen) mitauslösend.

Fall 21. 29jähr. Mann. Multiple Herzklappenfehler, dekompensiert. 60 mg% Harnstoff. Es bilden sich ausgedehnte Ödeme und Höhlenwassersucht. Harnstoff 132 mg%. Vorübergehend Durchfälle. Harnstoff 147 mg%. Bei der Autopsie erweisen sich die Nieren nur als leicht getrübt (1928. 1009).

Fall 22. Bei einer 57jähr. Patientin mit autoptisch bestätigter Miliartuberkulose bilden sich Ödeme aus. Harnstoff steigt auf 93 mg%. Keine Nierentuberkel (1921. 581).

Fall 23. 60jähr. Pat. Carcinom und Cirrhose der Leber. 115 mg% Harnstoff. Urinbefund normal. Bei der Autopsie kann renal kein abnormer Befund erhoben werden (1925. 144).

E. Harnstoffretention bei Diabetes mellitus.

Störungen im Chloridstoffwechsel sind bei mittelschweren und schweren Stadien der Zuckerkrankheit nicht selten (*Meyer-Bisch*[46]). Ein Anstieg der Harnstoffkonzentration im Blut ist die Folge. *Blum* u. a. beschreiben mehrfach derartige Azotämieformen. Sie erklären sich den Entstehungsmechanismus folgendermaßen. Der acidotische zuckerkranke Organismus gerät in Chlorarmut, weil einerseits zur Neutralisierung der Ketosäuren Natrium auf dem Nierenweg abgeht, andererseits Chlorid, von den neugebildeten Säuren aus seinen Verbindungen (*Hamburger*) gelöst, in die Gewebe abwandert oder renal ausgeschieden

* Wenn hier ausnahmsweise neben Harnstoff eine weitere für „Urämie" wichtige Substanz bestimmt und stark erhöht gefunden worden ist, so kann diese doch nicht ohne weiteres für die Annahme einer allgemeinen Retention stickstoffhaltiger Körper geltend gemacht werden. Der exogene Harnsäureanteil läßt sich nicht abgrenzen.

wird. Die Harnstoffvermehrung als Ausgleich der Molekularkonzentration tritt nach *Blum* aber erst merkbar auf, wenn durch Insulingabe die Säureproduktion hintangehalten wird.

Wir haben unter unserem Material 7 Fälle von Diabetes mellitus mit Harnstoffretention auffinden können. Auch die gekürzte Wiedergabe der Krankheitsberichte macht ein genaueres Eingehen auf die Stoffwechsellage notwendig, was den Text dieser Arbeit zu sehr erweitern würde. Deshalb wird auf den Krankengeschichtsauszug von Fall 24—28 verzichtet. Alle diese Krankheitsbilder sind auch ursächlich nicht eindeutig. Fast durchweg handelt es sich um Kombinationsformen; Durchfälle und exkretorische Pankreasaffektionen treten in Konkurrenz. So auch bei den nachfolgenden 2 Diabetesfällen, die aufgeführt seien, weil hier ein Autopsiebericht den Stand der Nierenveränderung mitberücksichtigt.

Fall 29. 40jähr. Frau. Wurde im diabetischen Koma eingeliefert. Vorher häufiges Erbrechen. Mit Insulin wurde der Zustand gebessert. Am 2. Behandlungstage bestand bei einem Blutzucker von 200 mg% mäßige Glykosurie und waren die Aceton- und Acetessigsäureprobe stark positv. Harnstoff 134 mg%. Starb tags darauf an Herzinsuffizienz. Bei der Autopsie wurden lipoidreiche, hypertrophische Nieren und ein leicht atrophisches Pankreas gefunden (1926. 617).

Fall 30. 50jähr. Mann. Im Laufe der Insulinbehandlung wurde einmal im Blut Harnstoff bestimmt: 142 mg%; dies zu einer Zeit, wo der Blutzucker 160 mg% betrug und die Tagesglykosuriemenge etwa 5 g ausmachte, aber Aceton- und Acetessigsäureprobe negativ waren. An den der Untersuchung vorausgehenden Tagen mußte Pat. einige Male erbrechen. Starb eine Woche später infolge Herzinfarkt. Autopsiebericht: Hochgradige Hypertrophie der Nieren mit erweiterten Harnkanälchen und Kapselräumen. Im Pankreasschwanz diffuse Fibrosis mit einzelnen sklerotischen Herden und Fettdurchwachsungen. Inseln vorhanden, aber spärlich (1930. 645).

Hervorzuheben ist, daß ungefähr gleich starke Stickstoffretentionen das eine Mal bei ausgesprochener Acidosis, das andere Mal bei vollkommen negativen Ketokörperproben vorgefunden wurden. Beide Male muß neben Diabetes mellitus Erbrechen und Pankreasläsion (siehe unten) als chloropeniebegünstigend angesehen werden. Es fragt sich, ob bei dieser Gruppe derartige Mitursachen nicht besonders häufig und entscheidend sind. Sie würden eine verständlichere Erklärung der Chlorverarmung darstellen, besonders dort, wo die „salzarme Ernährungsweise des Diabetikers" (*Blum*[17]) mit herangezogen werden muß, eine niedrige Chlorzahl zu belegen. Kochsalzarmut kann aber keineswegs als Charakteristicum der Diabeteskost gelten. Nach dem oben Gesagten ist es auch sehr unwahrscheinlich, daß wenige Tage Kochsalzkarenz vor oder während eines Komas ausreichen, einen chloropenischen Zustand zu rechtfertigen, wie er in anderen komatösen Zuständen (z. B. bei Apoplexie) nie zu beobachten ist. Erbrechen und vor allem Pankreasveränderungen dürften viel eher hierfür verantwortlich gemacht werden.

F. Harnstoffretention bei exkretorischen Pankreasstörungen.

Die Fälle extrarenal verursachter Harnstoffvermehrung, bei denen für die als conditio sine qua non postulierte Chlornatriumverarmung keine hinreichende Erklärung zu finden war, hatten anfangs einen hohen Prozentsatz der in dieser Arbeit mitgeteilten Fälle ausgemacht. Dieser Anteil hat sich verringert, als erkannt wurde, daß hier eine größere Gruppe als kausal erklärt abzugrenzen war, nämlich die Fälle, bei denen aus irgendwelchen anatomischen Veränderungen eine exkretorische Pankreasstörung angenommen werden konnte. Als anatomisches Substrat kommt in Betracht: Fettdurchwachsung, Fettgewebsnekrose, Atrophie und Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Berücksichtigen wir auch bereits zitierte Fälle, die zum Teil hierher gehören (Fall 11, 12, 16, 29, 30), so fallen in diese Rubrik 1 Dutzend der Beobachtungen. Überall, wo hier die Wohlgemuthsche Diastaseprobe angesetzt worden war, war sie positiv ausgefallen.

Fall 31. 76jähr. Frau. Trat wegen carcinomatöser Pleuritis ins Spital ein. Hartnäckige Obstipation. Urin: Kochprobe opal. Im Sediment nur einige wenige Erythrocyten. Harnstoffgehalt des Blutes 106 mg% (im Pleurapunktat 102 mg%). Bei der Sektion fand sich der Primärtumor als Adenocarcinom des Pankreaskopfes. Die Lungenaffektion war metastatisch. Die Nieren zeigten geringgradige Granularatrophie (1926. 307).

Fall 32. 76jähr. Frau erkrankte mit Herzbeschwerden ohne Erbrechen oder Durchfällen. Am Eintrittstag 65 mg% Blutharnstoff, 6 Tage später 167 mg%. Urin: Kochprobe opal, granulierte Zylinder. Blutdruck 90 mm Hg. Starb an den Folgen eines Herzinfarktes bei Coronarsklerose. Paralytischer Ileus. Sektionsbefund: Fettdurchwachsung des Pankreas, chronische Stauung der Nieren (1927. 1170).

Fall 33. 55jähr. Frau. Hochgradiger Basedow. Grundumsatzsteigerung +62%. Urin: Kochprobe opal. Im Sediment massenhaft weiße und rote Blutkörperchen, daneben granulierte Zylinder. Blutdruck 160 mm Hg. 123 mg% Harnstoff. Tod durch Lungenödem. Während die Nieren bei der Sektion nur Stauung zeigten, fand sich beim Pankreas hochgradige Fettdurchwachsung und Atrophie (1928. 423).

Fall 34. 41jähr. Mann. Erkrankte plötzlich mit Unwohlsein, Erbrechen, Gelbsucht und Darmkrämpfen. Nausea dauert nur kurze Zeit, doch zunehmender Kräfteverfall, 12 kg Gewichtsverlust. Wird in der 6. Krankheitswoche hospitalisiert. Bei, abgesehen von Bilirubinprobe, negativem Harnbefund 466 mg% Harnstoff im Plasma. Pat. wird wegen Choledochusverschluß bei Cholelithiasis operiert. Wenige Tage nach der Cholecystektomie Tod an interkurrenter Lungenentzündung. Aus dem Sektionsbefund: Verfettung der Nieren, Fettgewebsnekrose im Pankreaskopf (1929. 28).

Fall 35. 60jähriger Mann hatte beim Spitaleintritt eine Harnstoffkonzentration von 37 mg% und negative Diastaseprobe. Ein Monat später fällt die Wohlgemuth-Reaktion positiv aus, Harnstoff ist auf 102 mg% angestiegen. Ikterus. Bilirubinurie. Harnbefund sonst normal, Blutdruck normal. Es wird auf der chirurgischen Abteilung eine Cholecystogastroanastomose angelegt, wegen eines malignen Tumors ausgehend von der Papilla Vateri (1930. 1091).

Auf die Wiedergabe von zwei weiteren derartigen Fällen (Nr. 36 und 37) mit 85 bzw. 95 mg% Harnstoff bei Fettgewebsnekrosen bzw. Fettdurchwachsung der

Bauchspeicheldrüse wird verzichtet. Ihre Gruppeneinordnung ist erschwert, weil neben der Pankreasaffektion Erbrechen und Ödeme als extrarenale Faktoren zu berücksichtigen sind (1919. 400; 1928. 210).

Experimentelle Beweise für die Bedeutung des Pankreas als Regulator des intermediären Chloridumsatzes liegen vor. Nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse entwickelt sich beim Hund allmählich Hypochlorämie und Hypochlorurie (*Meyer-Bisch*[16]). Das Chlorid soll in die Gewebe verdrängt werden. Im Muskel eines solchen Tieres konnte *Meyer-Bisch* und *Bock*[52] einen abnorm hohen Chloridgehalt feststellen. *Gosset, Binet* usw.[19] konnten mit experimenteller Pankreatitis Harnstoffretention provozieren. Wir können uns aber auf keine Literaturangabe stützen, wenn wir die angeführten pathologischen Veränderungen des Pankreas beim Menschen als hinreichende Ursache für extrarenale Harnstoffvermehrung anerkennen*. Die Beziehungen sind aber eindeutige. Sie berechtigten den Vorschlag, in allen genetisch nicht abgeklärten Fällen von „Azotémie par manque de sel" die Wohlgemuthsche Diastaseprobe anzustellen; häufig wird diese dann positiv ausfallen.

G. Harnstoffvermehrung unklarer Genese.

Zum Schluß seien in gekürzter Form auch jene restlichen Fälle von Stickstoffretentionen aufgeführt, die ursächlich nicht abgeklärt sind, von denen aber feststeht, daß sie der Gruppe der extrarenalen Azotämien beizuzählen sind. Damit wird gezeigt, daß unter Umständen auch bei sicherer extrarenaler Azotämie die eigentliche Ursache für Chlorverarmung verborgen bleibt und daß die Erklärung mit der *Blum*schen Chlormangeltheorie nicht überall paßt, wenigstens nicht bei der heutigen Kenntnis vom Kochsalzstoffwechsel.

Fall 38. 40jähr. Mann. Polyarthritis acuta. Auf der Höhe der Erkrankung 138 mg% Harnstoff. Urinbefund, Blutdruck sowie Magendarmfunktion vollkommen normal. Geheilt entlassen (1927. 224).

Fall 39. 52jähr. Frau. Erkrankt nach linksseitigem Kieferhöhlenempyem an allgemeiner Sepsis. Kein Durchfall, kein Erbrechen. 320 mg% Harnstoff. Bei der Sektion erweisen sich die Nieren als vollkommen intakt (1922. 240a).

Fall 40. 16jähr. Mann wird wegen „Urämie" ins Spital gebracht. Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände, Zuckungen in beiden Armen. Kein Erbrechen. Stuhlgang normal. Albuminurie, im Sediment rote und weiße Blutkörperchen neben gekörnten Zylindern. 97 mg% Harnstoff. Starb kurze Zeit später. Autopsie: Hirnödem, Hyperämie aller Organe. Kein abnormer Nierenbefund (1918. 676).

Fall 41. 61jähr. Mann. Die Diagnose wird hier zwischen Ulcus und Carcinom des Duodenums offen gelassen. Symptome: Lokaler Druckschmerz und occulte Blutungen. Magenchemismus ungestört. Urinbefund ohne Belang. Erbricht nie, hatte keine Durchfälle. Trotzdem 85 mg% Harnstoff (1926. 100).

Fall 42. 34jähr. Frau. Erkrankt an schwerer Pneumonie beider Unterlappen. Magendarmfunktion ungestört. Urinbefund wie im Fall 41. Am 4. Krankheitstage

* Es soll anderorts auf die Beziehungen ausführlicher eingegangen werden.

146 mg% Harnstoff, bei normaler Alkalireserve von 65 Vol.-%. 1 Monat später geheilt. 14 mg% Harnstoff und vollkommen negativer Urinbefund (1930. 165).

Fall 43. 46jähr. Frau. Starke Adipositas. Lobäre Pneumonie beider Unterlappen 169 mg% Blutharnstoff. Urin: Kochprobe opal. Im Zentrifugat nur massenhaft Leukocyten. Starb nach 2tägigem Spitalaufenthalt. Aus dem Autopsiebefund: Cystitis catarrhalis ohne Nierenbeteiligung (1920. 645).

Fall 44. 61jähr. Mann. Erlitt einen Schlaganfall. Einige Tage später 156 mg% Blutharnstoff. Vollständig negativer Urinbefund. Autopsie: Thrombose der Arteria cerebri dextra. Pachymeningitis. Nieren zeigen nur geringe chronische Nephritis (1927, 231).

Fall 45. 49jähr. Frau. Ein Gliosarkom des linken Stirnlappens verursacht rechtsseitige Hemiplegie und urämieähnlichen Allgemeinzustand. Zu Beginn des Spitalaufenthaltes 88 mg% Harnstoff, der Wert steigt ohne äußeren Grund in den darauffolgenden Tagen auf 114 mg% (99 mg% Reststickstoff). Später tritt häufiges Erbrechen auf, trotzdem fällt die Harnstoffkonzentration auf erst 38, dann auf 37 mg%. Autopsiebericht findet an den Nieren einzig Infarktnarben (1929. 719).

Fall 46. 70jähr. Frau. Wird bewußtlos ins Spital gebracht. 167 mg% Harnstoff. Blutdruck 100 mm Hg. Sedimentbefund normal. Sektionsdiagnose: Ulcus ventriculi simplex. Kein besonderer Nierenbefund (1918. 842).

Symptomenbilder ähnlich wie Fall 41 und 46 sind von *Blum* beschrieben, ebenso von *Gosset*[19]. Eine hinreichende Erklärung für den Chlorverlust wird nicht gegeben. Fall 40, 44, 45 ließen sich möglicherweise mit einer zentral bedingten Störung des Chloridhaushaltes verständlich machen. Als experimentelle Belege seien die Untersuchungen von *Jungmann* und *Meyer*[53] erwähnt, wonach auch der normale Salzhaushalt an eine zentrale Regulation gebunden ist. Es verbleiben auch so noch 4 Fälle, bei denen die extrarenal bedingte Harnstoffretention nicht abgeklärt ist.

Da es uns im wesentlichen darum zu tun war, ein großes kasuistisches Material für einen neu in den Vordergrund des Interesses gerückten Symptomenkomplex zu fördern, haben wir auch diese unstimmigen Fälle nicht weglassen wollen.

Wird berücksichtigt, daß die erhöhten Harnstoffwerte in der überwiegenden Mehrzahl der mitgeteilten Fälle Zufallsbefunde sind, da sie zu einer Zeit gemessen wurden, wo das klinische Bild der Azotémie par manque de sel noch unbekannt war, so darf man sich *Borst*[33] anschließen, der behauptet, es handle sich hierbei um keineswegs seltene Vorkommnisse. Diese seien um so häufiger anzutreffen, je mehr man sich bemühe, überall da, wo Verdacht auf Chlorverarmung vorliegt, auch bei vollständig negativem Harnbefund, die Höhe des Harnstoffspiegels im Blut zu bestimmen.

Wenn zum Schluß kurz auf den Wirkungsmechanismus der Harnstoffanreicherung im Blut eingegangen wird, ist Gelegenheit geboten zu prinzipieller Stellungnahme.

Blum[15, 16] sieht in der Erhöhung der Harnstoffkonzentration eine Abwehrmaßnahme des kochsalzverarmten Körpers. Mit dem Chlor

habe der Organismus das wichtigste saure Ion, das bis zu 65% sich an der Molekularkonzentration beteiligt, verloren. Ein Anstieg anderer osmotisch wirksamer Substanzen sei die Folge. Bevorzugt würden hierfür alle Körper mit relativ niedrigen Molekulargefäßen, besonders Harnstoff. Von diesem ist bekannt, daß er das Chlor besonders leicht in seinen Salzverbindungen ersetzt (*Becher*[54], *Ucko*[55])*.

Daß derartige Verschiebungen auch unter physiologischen Bedingungen möglich sind, zeigt der Befund *McCallums*[58], wonach ein Drittel des osmotischen Druckes im Dorschblut von Harnstoff bestritten wird, und von *Portier* und *Duval*[59], wonach bei Teleostiern dieser Anteil sogar 50% ausmacht. Trotzdem darf nicht angenommen werden, bei diesen chloropenischen Blutretentionen sei elektiv nur Urea zurückgehalten. Vereinzelte unserer Bestimmungen (z. B. Fall 44) sowie Angaben der Literatur zeigen, daß auch der abzüglich Harnstoff-Stickstoff berechnete „Azote résiduel" mit ansteigt. Von *Blum* wird ebenfalls eine Zunahme von Kreatinin und Indol zugegeben. Für keine gewohnterweise bei Urämie erhöht gefundene Substanz ist bewiesen, daß sie nicht auch bei der Azotémie par manque de sel pathologisch angereichert ist.

Daß weiterhin eine derartig allgemeine Ausscheidungsbehinderung, die in einem Falle als Charakteristicum gestörter Nierenfunktion angesehen wird, im anderen ohne jede renale Beteiligung, d. h. vollständig extrarenal sich vollziehen soll, ist recht unwahrscheinlich. Die Behauptung *Duponts*[20], wonach die Stickstoffretention lediglich die Folge herabgesetzter Diurese sei, wurde schon von *Blum* widerlegt. *Meyer*[29] will sich die Azotämie durch vermehrten Eiweißzerfall im veränderten Ionenmilieu erklären. Die primäre Nierenstörung bei der chloropenischen Azotämie ist aber nicht widerlegt. Sie kann nur nicht beim heutigen Stand der Nierendiagnostik klinisch oder pathologisch-anatomisch gefaßt werden.

Literaturverzeichnis.

[1] *Blum, Grabar* u. *Thiers*, C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 643 (1927). — [2] *Blum* u. *Broun*, l. c. **96**, 640 (1927). — [3] *Blum, Delaville* u. *Weiner*, l. c. **94**, 881 (1925). — [4] *Blum* u. *Broun*, l. c. **96**, 642 (1927). — [5] *Blum* u. *Grabar*, l. c. **98**, 527 (1928). — [6] *Blum* u. *Grabar*, C. r. Acad. Sci. Paris **186** 183 (1928). — [7] *Blum, van Caulaert, Grabar*, Presse méd. **1929**, Nr 6. — [8] *Blum, van Caulaert, Grabar*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, Nr 33 (1928). — [9] *Blum, van Caulaert, Grabar*, l. c. **44**, Nr 35 (1928). — [10] *Blum, van Caulaert, Grabar*, l. c. **45**, Nr 6 (1929). — [11] *Blum, van Caulaert,*

* Ein ähnlicher chemischer Antagonismus ist auch bei der osmotisch viel weniger wirksamen Glykose bekannt; *Foshai*[56] konnte bei durch orale Zuckerzufuhr erzeugter Hyperklykämie eine Abnahme der Chlorwerte beobachten. Demgegenüber wird aber auch von weitgehender Unabhängigkeit der Chloridabnahme von der Glykosevermehrung berichtet (*Meyer-Bisch*[57]).

Grabar, l. c. **45**, Nr 3 (1929). — [12] *Blum*, l. c. **46**, Nr 3 (1930). — [13] *Blum* u. *van Caulaert*, l. c. **54**, Nr 2 (1930). — [14] *Blum* u. *Weil*, l. c. **52**, Nr 33 (1928). — [15] *Blum, van Caulaert* u. *Grabar*, Gaz. Hôp. Nov. **1928**. — [16] *Blum, van Caulaert* u. *Grabar*, Ann. Méd. **25**, 34 (1929). — [17] *Blum, van Caulaert* u. *Grabar*, Presse méd. **1928**, Nr 29. — [18] *Blum, van Caulaert* u. *Grabar*, l. c. **1929**, Nr 6. — [19] *Gosset, Binet* u. *Petit-Dutaillis*, Presse méd. **36**, 1593 (1928). — [20] *Dupont*, Bull. méd. **1928** I. — [21] *Rathery* u. *Rudolf*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, 1363 (1928); **45**, 74 (1929). — [22] *Lemierre, Deschamps* u. *Bernard*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**, 956 (1929). — [23] *Savy* u. *Thiers*, C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 516 (1928). — [24] *Schottmüller*, in Mohr und Staehelin, Handbuch der inneren Medizin **1**, 1092 (1925). — [25] *Elias* u. *Doerr* l. c. **1**, 554 (1925). — [26] *Klein* u. *Nonnenbruch*, Med. Klin. **1929**. — [27] *Oertel*, Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 369 (1929). — [28] *Buschke*, Klin. Wschr. **9**, 1260 (1930). — [29] *Meyer*, Klin. Wschr. **10**, 155 (1931). — [30] *Gollwitzer-Meier*, Z. exper. Med. **40**, 83 (1924). — [31] *Steinitz*, Z. klin. Med. **107**, 560 (1928). — [32] *Frey*, Arch. Gynäk. **126**, 383 (1925). — [33] *Borst*, Z. klin. Med. **117**, 55 (1931). — [34] *Constam*, Schweiz. med. Wschr. **1931**, 105. — [35] *Rosenmann*, Pflügers Arch. **142**, 208 (1911). — [36] *Lambling*, zit. bei *Gosset* (Lit.-Nr. 19). — [37] *Jäkle*, Klin. Wschr. **4**, 2059 (1925). — [38] *Klinke*, Mineralstoffwechsel. Deuticke 1931. — [39] *Ferges*, Z. klin. Med. **114**, 161 (1930). — [40] *Lim* u. *Ni*, Amer. J. Physiol. **75**, 475 (1926). — [41] *White*, Boston med. J. **196** (1927). — [42] *Bilbao*, C. r. Soc. Biol. Paris **102** (1929). — [43] *Felty* u. *Murray*, J. of biol. Chem. **57**, 573 (1923). — [44] *Haden* u. *Orr*, J. of exper. Med. **39**, 321 (1924); **41**, 119, 707 (1925). — [45] *Loeffler*, Biochem. Z. **85**, 230 (1918). — [46] *Meyer-Bisch*, Bethe: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **16** II, 1517 (1931). — [47] *Lichtwitz*, Verh. Ges. Verdgskrkh. Berlin **1927**, 137. — [48] *Katsch*, in Mohr und Staehelin, Handbuch der inneren Medizin **3**, 292. — [49] *Javal*, C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 927 (1903). — [50] *Javal*, l. c. S. 929. — [51] *Grigeaud* u. *Richet*, C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 143 (1912). — [52] *Meyer-Bisch* u. *Bock*, Z. exper. Med. **54**, 145 (1927). — [53] *Jungmann* u. *Meyer*, Naunyn-Schmiedeberg **73**, 49 (1915). — [54] *Becher*, Münch. med. Wschr. **1924**, 499. — [55] *Ucko*, Z. exper. Med. **50**, 400 (1926). — [56] *Foshai*, J. exper. Med. **42**, 89 (1925). — [57] *Meyer-Bisch*, Erg. inn. Med. **32**, 257 (1927). — [58] *McCallom*, zit. bei *Blum* (Lit.-Nr. 16). — [59] *Portier* u. *Duval*, zit. bei *Blum* (Lit.-Nr. 16).